

Guía de Práctica Clínica: Tamizaje, Diagnóstico y Manejo de los Episodios Agudos y Profilaxis del Angioedema Hereditario (AEH)

M.C. Óscar Calderón Llosa

oscarcalderonll@gmail.com

Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología¹; Clínica SANNA El Golf
Médico Cirujano especialista en Alergología
[0000-0002-7108-8076](tel:0000-0002-7108-8076)

M.C. José Enrique Gereda Solari

geredaj@hotmail.com

Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología; Clínica Ricardo Palma
Médico Cirujano, Alergista e Inmunólogo, Dr.
[0000-0003-3540-4008](tel:0000-0003-3540-4008)

M.C. José Ignacio Larco Sousa

jilarco@gmail.com

Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología; Clínica San Felipe
Médico Cirujano especialista en Alergología, MD
[0000-0001-8464-2083](tel:0000-0001-8464-2083)

M.C. Erika De Arruda Chaves

dearrudachaves@gmail.com

Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología; Clínica Anglo Americana
Especialista en Alergia e Inmunología Clínica MD, PHD.
[0000-0002-0517-9770](tel:0000-0002-0517-9770)

M.C. Danny Roy Muñoz Campos

dannymunoz2003@yahoo.es

Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología; Clínica SANNA El Golf.
Médico Cirujano especialista en Alergia e Inmunología
[0000-0002-3496-6685](tel:0000-0002-3496-6685)

M.C. Edgar Emilio Matos Benavides

ematben@hotmail.com

Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología
Instituto Nacional de Salud del Niño Breña
Médico Cirujano especialista en Alergia, Asma e Inmunología, Mg Biología Molecular.
[0000-0003-1203-7698](tel:0000-0003-1203-7698)

M.C. Carolina Castilla Montes

dra.carolinacastilla@outlook.com

Tsi-leansalud Consultores
Médico Cirujano especialista en Tecnologías Sanitarias, MD
[0000-0001-9747-8438](tel:0000-0001-9747-8438)
Lima-Perú.

RESUMEN

El AEH es una patología genética, enfermedad rara, con una prevalencia aproximada entre 1 por cada 50,000 habitantes, caracterizado por episodios de edemas a nivel subcutáneo y de mucosas (abdominal, genitourinario, respiratoria), siendo potencialmente mortal cuando hay afectación de la vía aérea superior. En Perú se estiman 600 pacientes con AEH.

El AEH se puede clasificar: con alteración del C1 inhibidor (Tipo I y II), y sin alteración del C1 inhibidor (denominado anteriormente Tipo III).

El diagnóstico de laboratorio: C4 complemento, C1 inhibidor esterasa cuantitativo y cualitativo, estudios genéticos.

Existen tratamientos específicos a nivel mundial para crisis agudas y profilaxis en AEH, en Perú, el único tratamiento registrado actualmente es Ecallantide, útil en crisis agudas, además podemos utilizar tratamientos alternativos como el ácido tranexámico y el danazol.

Presentamos la primera Guía de Práctica Clínica en Perú para el Tamizaje, Diagnóstico y Manejo de Episodios Agudos y Profilaxis en pacientes AEH.

Palabras clave: Angioedema hereditario; tamizaje; diagnóstico; manejo; profilaxis.

Clinical Practice Guidelines: Screening, Diagnosis and Management of Acute Events and Prophylaxis of Hereditary Angioedema (HAE)

ABSTRACT

HAE is a genetic pathology, a rare disease with a prevalence of approximately 1 per 50,000 inhabitants, characterized by episodes of edema at the subcutaneous level and mucous membranes (abdominal, genitourinary, respiratory), being potentially fatal when there is involvement of the glottis. In Peru, there are an estimated 600 patients with HAE.

HAE can be classified as follows: with C1 inhibitor alteration (Type I and II), and without C1 inhibitor alteration (previously called Type III).

Laboratory diagnosis: C4 complement, C1 inhibitor esterase quantitative and qualitative, genetic studies.

There are specific treatments worldwide for acute crises and prophylaxis in HAE; in Peru the only treatment currently registered is Ecallantide, useful in acute crises; we can also use alternative treatments such as tranexamic acid and danazol.

We present the first Clinical Practice Guide in Peru for Screening, Diagnosis and Management of Acute Episodes and Prophylaxis in HAE Patients.

Keywords: Hereditary Angioedema; screening; diagnostic; management; prophylaxis.

Artículo recibido: 05 de Mayo 2021

Aceptado para publicación: 20 de Junio 2021

Correspondencia: Dra.carolinacastilla@outlook.com

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

INTRODUCCIÓN

El Angioedema Hereditario (AEH) es una enfermedad que pertenece al grupo de las denominadas enfermedades huérfanas o raras. En el Perú se estima que entre 600 a 700 personas podrían padecer de AEH tipo I o II, sin contar con el reconocimiento de su patología y menos con alguna opción terapéutica específica a su alcance, que ayude a controlar las manifestaciones clínicas. Además de estos 2 tipos de AEH, existen otras variantes que aún se encuentran en fase de estudio a nivel mundial, dentro de ellas la más frecuente y estudiada es la denominada anteriormente AEH tipo III o estrógeno dependiente, al ser las mujeres las más afectadas, cabe precisar que en esta estadística, no se han incluido los casos de Angioedema Adquirido (AEA), que al igual que las otras variedades de angioedema, se encuentran actualmente en estudio y tienen como común denominador el ser mediados por la bradicinina.

Es importante señalar, que el angioedema se clasifica en 2 grandes grupos, los mediados por histamina y los mediados o inducidos por bradicinina; los primeros responden al manejo tradicional de la triada: antihistamínicos, corticoides y adrenalina; este último, se usa en casos severos, mientras que los mediados por bradicinina no responden a esta tríada dado que la causalidad de su fisiopatología, no está relacionada a la secreción de histamina por los mastocitos.

Ahí radica la importancia, de elaborar una Guía de Práctica Clínica, que oriente el manejo clínico de estos pacientes, dado que al ser una enfermedad poco conocida para los profesionales de la salud, es común, que al encontrarse con estos pacientes en los tópicos de emergencias y urgencias, les brinden el manejo tradicional para el angioedema mediado por histamina o frecuentemente denominado angioedema alérgico, lo que incrementa los riesgos, dado que se prolonga el periodo de intervención oportuna y se expone al paciente, a complicaciones innecesarias por desconocimiento de la fisiopatología del AEH.

Actualmente, en el Perú se han diagnosticado veinte (20) pacientes como AEH, con alteración del C1 inhibidor esterasa, tres (03) como AEH con C1 inhibidor esterasa normal (donde las alteraciones genéticas podrían estar afectando al nivel del Factor XII de la coagulación, Plasminógeno, Angiopoyetina, Cininógenos o aún de causa desconocida), uno (01) con AEA, y seis (06) pacientes, se encuentran aún pendientes de realizar los análisis sanguíneos, en ellos, la clínica es compatible con angioedema mediado por bradicinina, ya que no mejoran con corticoides ni antihistamínicos; y si lo

hacen, es con andrógenos atenuados (Danazol) o antifibrinolíticos (Ácido tranexámico), medicamentos que se pueden utilizar, en países donde no se encuentran disponibles los tratamientos específicos.

Pero se tiene conocimiento, de acuerdo a lo informado por la Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología, que deben existir alrededor de 600 pacientes con AEH tipo I y II (alteración del C1-INH), sin contar con el antes denominado Tipo III (variantes sin alteración del C1-INH), que además, deben acudir a la emergencia de los diferentes establecimientos de salud por angioedema recurrente, refractario a tratamiento tradicional y que a la fecha, desconocen la etiología de su cuadro clínico.

Por ello, es indispensable realizar un adecuado tamizaje de la población con antecedentes familiares de AEH y/o con historia de angioedema recurrente refractario a tratamiento convencional, a fin de proveerles un diagnóstico definitivo, clasificación y la atención necesaria, para garantizar su seguridad y mejorar su pronóstico. En ese sentido, esta guía de práctica clínica se convierte en una herramienta útil para los profesionales de la salud y sus pacientes.

Siglas y Abreviaturas

AEA: Angioedema Adquirido; AEH: Angioedema Hereditario; AEH-FXII: Con mutación en el gen F12; AEH-AGPT1: Con mutación en el gen de la Angiopoyetina-1; AEH-PLG: Con mutación en el gen de Plasminógeno; AEH-D: De origen desconocido, debido a mutaciones desconocidas; AEH-RT: Herramienta para evaluar síntomas y signos del AEH en estudio Delphi; AE-ECA: Angioedema mediado por inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; C1-INH: Inhibidor de C1; HMWK: Cininógeno de alto peso molecular; Pnf C1-INH: Inhibidor de C1 en Plasma nanofiltrado; SERPING1: Gen que presenta el defecto a heredarse en el AEH.

MÉTODOS

Objetivo General

- Establecer las recomendaciones para el Tamizaje, Diagnóstico y Manejo de Episodios Agudos y Profilaxis del AEH en pacientes adultos, gestantes y niños; con la finalidad de optimizar y estandarizar el procedimiento de atención sanitaria, fomentando la toma de decisiones basadas en evidencias y en el uso racional de los recursos.

Objetivos Específicos

- Brindar recomendaciones sustentadas en medicina basada en la evidencia sobre el Tamizaje, Diagnóstico y Manejo de Episodios Agudos y Profilaxis del AEH; con la finalidad de contribuir a la recuperación y espaciamento de los episodios agudos o crisis, mejorar el pronóstico y calidad de vida de los pacientes afectados.
- Dar a conocer al AEH como una posibilidad diagnóstica en los Centros de Emergencia y Urgencias, estandarizando el concepto, diagnóstico y manejo de los episodios agudos o crisis para la toma de decisiones terapéuticas clínicas en forma oportuna.
- Favorecer el uso apropiado de los métodos de ayuda diagnóstica para establecer el diagnóstico, la valoración de los episodios agudos o crisis de AEH, como medida de control en hospitalización y para el monitoreo post alta durante la evolución del cuadro clínico, así como para la detección temprana de complicaciones.
- Conocer en forma detallada, el tratamiento médico de las diferentes manifestaciones clínicas identificables que presenta el AEH, para garantizar el acceso oportuno y el abordaje terapéutico idóneo.
- Ofrecer una opción terapéutica específica, para el manejo de los episodios agudos de AEH en emergencia, hospitalización y al alta de los pacientes con diagnóstico de AEH, para contribuir a la disminución de las secuelas físicas y psicológicas, asociadas a la recurrencia de episodios agudos, además de mejorar la calidad de vida de los pacientes con AEH.

Alcance

La presente GPC tendrá un alcance que inicia con la atención en emergencia y culmina en el seguimiento del paciente con AEH en consultorio externo.

Usuarios y Población Diana

Esta guía será de particular interés para los profesionales de la salud que prestan sus servicios en las UPSS Emergencia: Medicina General, Medicina de Emergencia y Desastres, Medicina Interna y en la UPSS Consultorio Externo u Hospitalización: Reumatología y Alergología e Inmunología. La población diana, son pacientes adultos, gestantes y niños, con cuadro clínico o sospecha clínica de AEH que cuenten o no con antecedentes familiares de AEH y/o diagnóstico confirmado.

Identificación de los desenlaces

Mejorar el acceso al diagnóstico y a la clasificación específica del AEH, mejorar el acceso a intervenciones oportunas en episodios agudos o crisis de AEH, mejorar el acceso a profilaxis de corto y largo plazo en AEH, reducir el riesgo de complicaciones, mitigar efectos secundarios de la terapéutica no específica, reducir la variabilidad clínica y mejorar la adherencia a una práctica segura y basada en evidencias, mejorar la calidad de atención y el pronóstico mediante el acceso a tecnologías específicas para el AEH.

Estrategia de Búsqueda

La búsqueda de la mejor evidencia disponible respecto de Guías de Práctica Clínica de Angioedema Hereditario disponibles y vigentes para adaptación, se realizó en 04 buscadores científicos y en 03 metabuscadores. Se usaron: Medline – Pubmed, Lilacs, Cochrane Library y Epistemonikos, además de Google Scholar, Safari y Mozilla Firefox, empleando para ello las palabras clave. Posteriormente los resultados obtenidos fueron seleccionados de acuerdo a si respondían a las preguntas PICO, aquellos que fueron considerados aptos, fueron evaluados empleando las herramientas JADAD, GRADE y AGREE II.

Resultados de la búsqueda

De la búsqueda de Medline –PUBMED se obtuvieron inicialmente 2722 resultados, se procedió a filtrar la información, bajo los criterios de inclusión, obteniéndose como resultado diez (10) estudios publicados. Los títulos y abstracts fueron revisados de acuerdo a los criterios planteados en las preguntas clínicas y también se empleó el criterio: disponibilidad a corto plazo del tratamiento en el lugar de uso, posterior a dicha revisión quedarán seis (06) títulos que son los que fueron sometidos a una evaluación metodológica más profunda para establecer el nivel de evidencia.

De la búsqueda en LILACS, se obtuvieron inicialmente 2048 resultados, se procedió a filtrar la información, bajo los criterios de inclusión, obteniéndose como resultado treinta y uno (31) estudios publicados. Los títulos y abstracts fueron revisados de acuerdo a los criterios planteados en las preguntas clínicas y también se empleó el criterio: disponibilidad a corto plazo del tratamiento en el lugar de uso, posterior a dicha revisión quedarán tres (03) títulos que son los que fueron sometidos a una evaluación metodológica más profunda para establecer el nivel de evidencia.

De la búsqueda en Cochrane Library, se obtuvieron inicialmente 106 resultados, se procedió a filtrar la información, bajo los criterios de inclusión, obteniéndose como

resultado ocho (08) estudios publicados. Los títulos y abstracts fueron revisados de acuerdo a los criterios planteados en las preguntas clínicas y también se empleó el criterio: disponibilidad a corto plazo del tratamiento en el lugar de uso, posterior a dicha revisión quedarán dos (02) títulos que son los que fueron sometidos a una evaluación metodológica más profunda para establecer el nivel de evidencia.

Finalmente, de la búsqueda en la base de datos de Epistemonikos, se obtuvieron inicialmente 150 resultados, se procedió a filtrar la información, bajo los criterios de inclusión, obteniéndose como resultado tres (03) estudios publicados. Los títulos y abstracts fueron revisados de acuerdo a los criterios planteados en las preguntas clínicas y también se empleó el criterio: disponibilidad a corto plazo del tratamiento en el lugar de uso, posterior a dicha revisión quedarán cinco (05) títulos que son los que fueron sometidos a una evaluación metodológica más profunda para establecer el nivel de evidencia.

Criterios de Inclusión y Exclusión

La primera fase de la revisión, consistió en leer los abstracts para garantizar que los estudios cumplieran el criterio de inclusión principal, estudios de AEH, también se revisó la bibliografía y fecha de elaboración, la cual no debería ser mayor a 05 años, por ello algunos estudios publicados en 2015 fueron descartados por haber sido elaborados fuera del periodo de corte. El idioma no fue considerado como un criterio de exclusión, por ello se consideró bibliografía en todos los idiomas disponibles; una vez que los abstracts fueron revisados sistemáticamente y se corroboró que respondían a las preguntas clínicas y PICO, se evaluó la calidad o rigor en la elaboración, se estableció el nivel de evidencia, utilizando GRADE para estudios primarios y para las revisiones sistemáticas y AGREE II para las GPC.

Graduación de las Recomendaciones

Para la graduación de la recomendación, se empleó la metodología GRADE, que evaluó los criterios de fortaleza y dirección.

Revisión Externa

La revisión externa, estuvo a cargo de un panel de expertos especialistas en diagnóstico y manejo del AEH, que prestan sus servicios en establecimientos de salud nivel II y III; quienes analizaron las recomendaciones consignadas en la presente GPC, bajo los criterios de aceptabilidad y aplicabilidad. Además, se contó con dos (02) médicos

expertos en metodología, para el análisis de la evidencia científica y la revisión de aspectos metodológicos.

Aplicabilidad de la Guía de Práctica Clínica

La presente GPC es aplicable tanto por su diseño como por la información que contiene en sus recomendaciones, a los 3 niveles de atención. (Tamizaje de casos sospechosos, manejo y profilaxis)

Representatividad de los Pacientes

Se llevó a cabo la presentación para la lectura de la GPC a un/a representante de los pacientes de la Asociación de Pacientes con AEH que tiene por iniciales: B.T.C., quien es atendido/a en un establecimiento de salud nivel II del sector privado por presentar AEH, a quien se le entregó una copia de la GPC para el Tamizaje, Diagnóstico, Manejo de Episodios Agudos y Profilaxis del AEH y se le solicitó formule sus dudas, opiniones y sugerencias, para ser absueltas en su totalidad, antes de realizar la aplicación de la guía con el público objetivo.

Definiciones, Fisiopatología y Clasificación

¿Qué es el Angioedema?

El angioedema se define por el aumento de volumen de la piel y/o los tejidos de la mucosa, como resultado de la extravasación de líquido hacia el intersticio. Se puede clasificar en angioedema histaminérgico y bradicinérgico. El angioedema histaminérgico se asocia típicamente con liberación de histamina y producción de habones. Estos pacientes generalmente responden a la terapia antihistamínica y/o corticoidea. El angioedema bradicinérgico es refractario a los antihistamínicos porque estas formas están mediadas principalmente por bradisinina, y no por histamina.

Los tipos de angioedema mediados por bradisinina incluyen el Angioedema Hereditario (AEH), Angioedema Adquirido (AEA), Angioedema asociado a Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) o por la ingesta de otros medicamentos como las gliptinas y algunas formas de Angioedema Idiopático (AEI).²

¿Qué es el Angioedema Hereditario?

Es una patología que cursa con episodios de edema localizado, autolimitado, asimétrico y desfigurante de la dermis profunda o los tejidos subcutáneos, y/o submucosos que se produce como resultado de la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad vascular. El AEH comprende un grupo de enfermedades caracterizadas por angioedema

recurrente causado por un exceso de producción de bradicinina, con un patrón de herencia autosómico dominante.³

Este trastorno, da como resultado síntomas que pueden afectar la calidad de vida, y en ocasiones pueden llegar a ser mortales, como es el edema laríngeo que es causa de asfixia, además, dichos pacientes también pueden desarrollar hipotensión significativa debido a la extravasación de líquidos al intersticio.³ El AEH tiene una prevalencia mundial estimada de aproximadamente 1.5 por 100,000 (o ~ 1 en 67,000).

El AEH es un trastorno genético autosómico dominante resultante de mutaciones en el gen SERPING1 que dan lugar a una deficiencia en la cantidad o función del C1 inhibidor esterasa (C1-INH). El C1-INH juega un papel regulador crucial en múltiples sistemas, más notablemente en el sistema del complemento y en el sistema intrínseco de coagulación, siendo en el sistema de contacto o de las cininas el más importante.

El papel del C1-INH en el sistema de contacto es el más relevante para la fisiopatología del AEH. El C1-INH es el regulador primario del sistema de contacto, donde inhibe la actividad del factor XIIa y la calicreína plasmática, dos enzimas que regulan la formación de bradicinina.

En condiciones de deficiencia de C1-INH, la activación poco controlada del sistema de contacto conduce a la sobreproducción de bradicinina, un péptido vasoactivo potente que se cree es el mediador principal del angioedema en el AEH. En este proceso, el factor XII(a) convierte la pre-calicreína en calicreína, que cataliza la escisión del cininógeno de alto peso molecular (HMWK) para producir bradicinina. El factor XII(a) actúa sobre el factor XII en un ciclo de autoactivación que resulta en la generación de factor XII(a) adicional. Además, con deficiencia de C1-INH, la actividad de calicreína está menos controlada, lo que resulta en una mayor conversión de HMWK a bradicinina.⁵

La producción de bradicinina produce un aumento de la permeabilidad vascular y la liberación de óxido nítrico y prostaglandina E, lo que aumenta aún más la vasodilatación y la extravasación de líquido en los tejidos subcutáneos. Estos efectos se manifiestan como el edema característico en el AEH de los tejidos subcutáneos, así como en la submucosa de los tractos gastrointestinal, genitourinario y de las vías respiratorias superiores.⁵

¿Cómo se clasifica el AEH?

En un intento por estandarizar la nomenclatura, un panel internacional de expertos en AEH emitió una declaración de consenso en la que propusieron una clasificación basada en el déficit de C1-INH:

1) AEH Tipo I o con deficiencia cuantitativa de C1-INH:

AEH caracterizado por una disminución cuantitativa en la expresión de C1-INH a niveles inferiores al 50% del valor normal y, en consecuencia, una disminución en la actividad de la proteína funcional. Este fenotipo es la forma más frecuente de AEH, corresponde al 80-85% de los casos de la enfermedad, son causados por deficiencia de C1-INH.²

2) AEH Tipo II o con alteración funcional de C1-INH:

AEH en el que los niveles de C1-INH son normales o elevados, pero la función de la proteína se encuentra alterada en niveles inferiores al 50% del valor normal.²

3) AEH con C1-INH normal:

Esta forma de AEH, que se identificó más recientemente que las otras formas de la enfermedad, afecta principalmente a mujeres, pero también ha sido identificado en hombres. Esta forma se caracteriza por síntomas clínicos similares a los del AEH con deficiencia de C1-INH, junto con patrones de herencia, niveles y funciones normales de C1-INH.

Una de las variantes de AEH con C1-INH normal, denominada anteriormente tipo III, describe alteraciones en el gen *F12* que codifica el factor FXII de la coagulación, esta clasificación se ha asociado a un aumento de los niveles séricos de estrógenos (menstruación, embarazo y administración exógena), estos pacientes suelen tener buena respuesta al ácido tranexámico.

Sin embargo, recientemente se han descrito alteraciones en pacientes AEH con C1-INH normal, sin alteración del gen *F12*, donde las alteraciones podrían estar a nivel del gen que expresa el Plasminógeno, Angiopoyetina-1, Cininógeno, y los que no presenten este tipo de alteraciones se clasifican como AEH con C1-INH normal de causa desconocida

Desarrollo de Preguntas y Recomendaciones basadas en Evidencias Científicas

El AEH de acuerdo a la casuística reportada por la Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología, es una enfermedad rara o huérfana, asociada a múltiples desencadenantes como son las infecciones, traumatismos, ingesta de medicamentos (IECAS, anticonceptivos, antidiabéticos del grupo de las gliptinas), estrés dentro de los

más importantes y otros; esta patología genera afectación importante en la calidad de vida de quienes la padecen, no sólo por el potencial mortal que ostenta cuando afecta las vías respiratorias, sino también, por el desconocimiento de sus causas, por parte de los profesionales y la carencia de opciones terapéuticas disponibles en el país.

a) Factores de Riesgo y Prevención

1. Pregunta Clínica: ¿A quién se debería realizar las pruebas de tamizaje? y ¿qué pruebas deberían emplearse para los casos sospechosos de AEH?

Nivel de Evidencia	Evidencia
A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	Al ser el AEH un desorden genético con transmisión autosómica dominante, los miembros de la familia de pacientes con AEH tipo I o II; incluidos abuelos, padres, hermanos, hijos, nietos deben ser sometidos a las siguientes pruebas de laboratorio en forma oportuna: C1-INH cuantitativo y su actividad funcional C4 complemento
B: Calidad Moderada. “Guide Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK”	El AEH con deficiencia de C1-INH, es una enfermedad autosómica dominante con penetrancia incompleta. Hay pocos casos reportados de homocigosidad, principalmente en familias endogámicas. El AEH es secundario a mutaciones en el gen que codifica C1-INH, llamado <i>SERPING1</i> , ubicado en el cromosoma 11. La mutación causal, se hereda de uno de los padres o puede aparecer de <i>novo</i> en el 25% de los pacientes, lo que significa que la ausencia de un contexto familiar, no se debe excluir un déficit hereditario de C1-INH o el diagnóstico diferencial de AEH.
B: Calidad Moderada- Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis.	El análisis del gen <i>SERPING1</i> , puede ser útil en casos de diagnóstico no definido o para propósitos de investigación. Este estudio también resulta útil cuando existe discrepancia entre la clínica y los resultados de las pruebas de laboratorio, se usa también en recién nacidos, infantes y otros casos específicos, como en pacientes con inicio tardío de la enfermedad o sin historia familiar de AEH.

Recomendación 1

Al ser el AEH un desorden genético con transmisión autosómica dominante, los miembros de la familia de pacientes con AEH tipo I o II; incluidos abuelos, padres, hermanos, hijos, nietos deberían ser sometidos a una anamnesis exhaustiva y a las siguientes pruebas de laboratorio:

- **C1-INH cuantitativo y actividad funcional**
- **C4 complemento**

Y en pacientes con clínica sugestiva de AEH, pero sin historia familiar, se sugiere emplear las pruebas de laboratorio y el estudio genético de estar disponible.

(Fuerte a favor)

b) Diagnóstico

2. Pregunta Clínica: ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas del AEH?

Nivel de Evidencia	Evidencia
<p>C: Calidad Baja. Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency</p>	<p>La ubicación de las zonas, donde los episodios agudos o crisis de AEH son más frecuentes: periféricos cutáneos (46%), abdominales (34%), múltiples (12%), faciales (5%) y laríngeos (3%). La gravedad de los episodios agudos o crisis de AEH por presentación, suelen ser: moderada (48%), leve (28%) y severa (24%). La duración media de los episodios agudos o crisis de AEH, manejadas con terapias específicas es de 10 h, mientras que sin tratamiento es de 45 h.</p>
<p>A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema- The 2017 revision and update.</p>	<p>El inicio de la sintomatología suele ser en la infancia o adolescencia, aunque podría comenzar a cualquier edad (existe el caso documentado en un varón de 04 meses de edad con AEH), usualmente, se presenta a los 12 años en promedio y progresa con el tiempo.</p>
<p>A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema- The 2017 revision and update.</p>	<p>Entre los síntomas y signos más evidentes, se encuentran la inflamación de los tejidos en general y de las vías aéreas superiores (edema laríngeo), dolor abdominal recurrente, ausencia de habones y falta de respuesta a tratamiento convencional con antihistamínicos, corticoides y/o adrenalina. El edema subcutáneo es el signo más común y temprano en los pacientes con AEH. El eritema marginado es el signo prodrómico más frecuente en niños, siendo confundido frecuentemente con cuadros de urticaria.</p>
<p>A: Calidad Alta- Sistematic Review: Development of the hereditary angioedema rapid triage tool.</p>	<p>Nueve expertos participaron en el estudio Delphi: De 08 síntomas y signos específicos de pacientes con AEH identificados, 03 síntomas y signos alcanzaron consenso: (1) ausencia de urticaria, (2) dolor abdominal recurrente / hinchazón, y (3) falta de respuesta a la terapia dirigida a alérgicos. El estudio retrospectivo incluyó 107 pacientes (n = 66 con AEH; n = 41 sin AEH). Los pacientes con AEH tenían mayor probabilidad de tener antecedentes familiares de AEH (71%; P <.0001), angioedema recurrente previo (96%; P <.002) y dolor abdominal recurrente previo (77%; P <.0001), y sólo el 6% respondió a tratamientos de alergia (P <.0001). La herramienta empleada: AEH-RT tenía un 98% de sensibilidad y especificidad.</p>
<p>B: Calidad Moderada- Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and</p>	<p>Las zonas afectadas con mayor frecuencia, son: cara o rostro, extremidades, genitales, orofaringe, laringe y sistema digestivo. Sin embargo, pueden ocurrir manifestaciones clínicas como: cefaleas intensas generadas por edema cerebral, retención urinaria y pancreatitis aguda. La frecuencia y severidad de las manifestaciones clínicas descritas varían entre los individuos; se ha reportado que sólo el 5% de los pacientes con AEH son asintomáticos y el 25%,</p>

Diagnosis.	desarrollan sintomatología esporádica; asimismo, los estudios refieren que el edema laríngeo con respecto a otros edemas, tiene una ocurrencia del 1%, sin embargo, más del 50% de los pacientes con AEH, lo han experimentado.
B: Calidad Moderada- Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis.	Durante la adolescencia, los pacientes experimentan un incremento sustancial en la actividad de la enfermedad, con particular énfasis en pacientes del sexo femenino, debido a la menstruación o al uso de anticonceptivos con estrógenos. Se puede observar, además, la presencia de hematomas, ocasionalmente en las zonas afectadas por el angioedema, sin embargo, lo que llama la atención particularmente, es la relación de toma de estrógenos y la presentación del episodio agudo.
B: Calidad Moderada- Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis.	<p>Criterios Diagnósticos:</p> <p>I.- Criterios clínicos primarios:</p> <p>a) Angioedema subcutáneo no inflamatorio que dura más de 12 horas.</p> <p>b) Dolor abdominal con etiología no específica que duras más de 6 horas.</p> <p>c) Edema laríngeo.</p> <p>II.- Criterios clínicos secundarios:</p> <p>a) Historia familiar de AEH.</p> <p>III.-Criterios Bioquímicos o de Apoyo al Diagnóstico:</p> <p>a) Deficiencia cuantitativa de C1-INH (<50% en 02 muestras distintas).</p> <p>b) Deficiencia funcional de C1-INH (<50% en 02 muestras distintas).</p> <p>c) Mutación en el gen que codifica C1-INH-<i>SERPING1</i>.</p>
Recomendación 2	
<p>En pacientes adultos y pediátricos el diagnóstico se debe realizar basado en una anamnesis amplia y criterios de laboratorio o bioquímicos, se sugiere ahondar en la evolución de la síntomas en el tiempo, con la finalidad de identificar historia de inflamación de tejidos que se hayan presentado en el pasado, siendo el edema subcutáneo el signo más común y temprano en los pacientes con AEH, indagar sobre historia de dolor abdominal recurrente, ausencia de habones, ausencia de prurito y en el género femenino la presencia de angioedema post ingesta de estrógenos.</p> <p>(Fuerte a favor)</p>	

3. Pregunta Clínica: ¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales del AEH?

Nivel de Evidencia	Evidencia
A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-	<p>El diagnóstico diferencial del AEH, inicia con conocer y reconocer las diferencias entre los compuestos mediadores del edema:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Angioedemas mediados por bradisinina. ▪ Angioedemas mediados por histamina. <p>Angioedemas mediados por bradisinina:</p>

<p>The 2017 revision and update/ Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis.</p>	<p>AEA-C1-INH (Angioedema Adquirido debido a la deficiencia de C1-INH): Es menos frecuente y presenta síntomas similares que el AEH tipo I y II. En las pruebas de laboratorio los valores cuantitativos y funcionales del C1-INH, y C4 complemento son indistinguibles del AEH tipo I (disminuidos).</p> <p>Suele empezar a una edad más tardía, en presencia de enfermedades subyacentes como linfomas o gammapatía monoclonal benigna, los síntomas constitucionales o síntomas B, muestran frecuentemente niveles de C1q disminuidos.</p> <p>Se debe realizar mediciones de C1q, para investigar pacientes con sospecha de AEA-C1-INH, especialmente los casos con inicio de episodios de angioedema después de los 40 años y sin antecedentes familiares.</p> <p>C1q es casi siempre normal en AEH.</p> <p>C1q es bajo en el 75% de pacientes con AEA-C1-INH.</p> <p>C1q puede ser normal en AEA-C1-INH especialmente en pacientes que toman andrógenos anabólicos.</p> <p>Muchos pacientes con AEA-C1-INH tienen autoanticuerpos que inactivan el C1-INH.</p> <p>Angioedemas mediados por bradicinina:</p> <p>AEH- C1n- INH (AEH con niveles de C1-INH normales o debido a mutaciones genéticas): comparten algunas características clínicas y opciones terapéuticas con el AEH tipo I y II son:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) AEH-FXII: con mutación en el gen <i>F12</i>. 2) AEH-AGPT1: con mutación en el gen de la Angiopoyetina-1. 3) AEH-PLG: con mutación en el Plasminógeno. 4) AEH-Cininógeno: con mutación del Cininógeno. Recientemente descrito. 5) AEH-D: de origen desconocido, debido probablemente a mutaciones aún pendientes de estudio. <p>Angioedemas mediados por bradicinina:</p> <p>AE-ECA: Angioedema mediado por inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.</p> <p>Mediados/Inducido por mastocitos y/o basófilos:</p> <p>Es el más común a comparación que el AEH.</p> <p>La ocurrencia de ronchas no excluye que sea AEH y la ausencia de ellas tampoco excluye que sea AE por mastocitos o basófilos.</p> <p>La urticaria puede estar o no estar presente.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Alérgico. 2) Espontáneo crónico: <ol style="list-style-type: none"> 2.1.) Autoinmune. 2.2.) Autoalérgico. 2.3.) Desconocido. 3) Asociado a AINES: <ol style="list-style-type: none"> 3.1.) Exacerbado por AINES. 3.2.) Inducido por AINES. 4) Por drogas con acción directa como: agentes bloqueadores
--	---

	<p>neuromusculares, opioides, vancomicina, medios de contraste de yodo.</p> <p>Angioedema Idiopático (AED): Es un tipo de angioedema no hereditario y es diagnosticado, en aquellos casos en los cuales, las causas conocidas de angioedema han sido excluidas. Hay alguna evidencia, que la bradicinina podría ser el mediador involucrado, pero esta evidencia aún no es definitiva.</p>
Recomendación 3	
<p>Es importante discriminar que el angioedema puede estar mediado por histamina (mastocitos) y por bradicinina, por tanto, en aquellos angioedemas mediados por bradicinina no obtendremos respuesta terapéutica a la triada: antihistamínicos, corticoides, adrenalina, por lo cual, sugerimos tratar con fármacos acorde a la etiología del edema. (Fuerte a favor)</p>	

4. Pregunta Clínica: ¿Cómo se diagnostica el AEH?

Nivel de Evidencia	Evidencia
B: Calidad Moderada. "Guide de Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK"	<p>El AEH con deficiencia de C1-INH, es una enfermedad autosómica dominante con penetrancia incompleta. Alrededor del 13% de los individuos, en una gran cohorte española de 444 pacientes, no tenían síntomas. Hay pocos casos reportados de homocigosidad, principalmente en familias endogámicas.</p> <p>El AEH es secundario a mutaciones en el gen que codifica el C1-INH, llamado SERPING1, ubicado en el brazo largo del cromosoma 11.</p> <p>La mutación causal, se hereda de uno de los padres o aparece de novo en el 25% de los pacientes, lo que significa que la ausencia de un contexto familiar no debe excluir el debut de un déficit hereditario de C1-INH o el diagnóstico de AEH.</p>
A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	<p>La secuencia del gen SERPING1 puede ser de apoyo, en el trabajo diagnóstico de pacientes con AEH tipo I y II (incluyendo diagnóstico prenatal). Sin embargo, las pruebas bioquímicas sobre C1-INH, son efectivas y menos costosas que las pruebas genéticas. La secuencia del ADN, además, puede pasar por alto las mutaciones, tales como, las que crean empalmes crípticos (creating cryptic splice sites).</p> <p>Se observa que la Historia familiar positiva, podría no estar presente hasta en un 25% de pacientes que debutan con AEH.</p>
A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	<p>Entre los exámenes de apoyo al diagnóstico, debe considerarse la medición en el laboratorio de las siguientes pruebas bioquímicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ C1-INH cuantitativo y actividad funcional ▪ C4 complemento <p>En el AEH I: La función y niveles de C1-INH y proteína C4 pueden estar disminuidos.</p> <p>En el AEH II: La función de C1-INH está disminuida, el nivel de proteína C1-INH está normal o aumentada y el nivel de proteína C4</p>

	<p>está disminuida (sensibilidad y especificidad son limitadas). Los niveles de C3 complemento y CH50 se espera sean normales en AEH y estas pruebas no son de ayuda.</p>
<p>A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.</p>	<p>En los niños, la valoración del complemento en sangre venosa periférica (suero/plasma), carece de valores de referencia. Sin embargo, en el AEH tipo I y II en < un (01) año de vida, el nivel de C1-INH y/o actividad funcional suelen estar fisiológicamente disminuidos. La medición de C4 complemento, no resultó útil para diagnosticar AEH tipo I y II, en niños menores de un (01) año de vida, además, los niveles de C4 complemento suelen ser frecuentemente bajos en infantes saludables. El diagnóstico prenatal, no ha sido extendido en la práctica clínica y las razones incluyen, que la mutación del gen de C1-INH de los padres afectados, no son detectadas entre el 8% al 10% de los casos sospechosos; las mutaciones idénticas pueden ser asociadas con fenotipos sustancialmente diferentes y se observa que, sólo los avances en la terapia muestran una mejora importante, en la calidad de vida de los pacientes con AEH tipo I y II.</p>

Recomendación 4

Se debería sospechar de AEH, cuando se presente una historia clínica con antecedentes de episodios agudos recurrentes de angioedema periférico y/o central, dolor abdominal. Se recomienda el análisis o estudio genético, para AEH con deficiencia de C1-INH, cuando se sospeche esté relacionado al gen SERPING1. Si cualquiera de los valores de C1-INH y C4 complemento esta anormalmente bajo, las pruebas deberían ser repetidas para confirmar diagnóstico de AEH tipo I o II. En el caso de las gestantes los resultados deben ser confirmados después del nacimiento.
(Fuerte a favor)

c) Tratamiento y Complicaciones

5. Pregunta Clínica: ¿Cuál debería ser el manejo terapéutico del paciente con AEH?

Consideraciones Generales:

Nivel de Evidencia	Evidencia
<p>D: Calidad Muy Baja - "Disease Severity, Activity, Impact, and Control and How to Assess Them in Patients with Hereditary Angioedema".</p>	<p>Para optimizar el manejo del AEH, es importante determinar la gravedad de los episodios agudos o crisis, así como la actividad de la enfermedad, el control terapéutico y el impacto en la calidad de vida de los pacientes, incluidos los niños.</p>

<p>D: Calidad Muy Baja “Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema”.</p>	<p>El tratamiento de los primeros síntomas de un episodio agudo, con cualquier terapia específica y autorizada, produce síntomas más leves, una resolución más rápida y una duración más corta, en comparación con el tratamiento tardío e inespecífico.</p> <p>Hay menos evidencia de la eficacia del ácido tranexámico; sin embargo, el pequeño perfil de efectos secundarios hace que el ácido tranexámico sea una opción para la profilaxis en niños.</p> <p>El C1-INH es beneficioso, pero en la actualidad requiere administración intravenosa y puede necesitar un ajuste de dosis para una máxima eficacia. Aún no disponible en Perú.</p>
--	--

Recomendación 5

El tratamiento de los primeros síntomas de un episodio agudo, con cualquier terapia específica, produce síntomas más leves, una resolución más rápida y una duración más corta de la crisis, en comparación con el tratamiento o intervención tardía, por ello la importancia de intervenir oportuna y específicamente.

Los fármacos recomendados son:

- C1-INH (concentrado o recombinante)
- Ecallantide
- Acetato de Icatibant

(Fuerte a favor)

Profilaxis en AEH:

Profilaxis a largo plazo

Nivel de Evidencia	Evidencia
<p>A: Calidad Alta. Revisión Sistemática- Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research.</p>	<p>Se debe considerar la profilaxis a largo plazo en pacientes sintomáticos, que, pese a un tratamiento optimizado o a demanda, aún presentan episodios agudos de AEH. Además, se debe tener en cuenta la frecuencia en la presentación de los episodios agudos, el nivel de actividad de la enfermedad y la afectación en la calidad de vida de los pacientes.</p>
<p>A: Calidad Alta. Revisión Sistemática- Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research/ B: Calidad Moderada- ECA: Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis.</p>	<p>Los tratamientos disponibles se pueden dividir en dos grupos, el grupo de medicamentos tradicionales aprobados y el grupo de nuevos productos biológicos. El primero incluye el derivado plasmático de C1-INH, los andrógenos atenuados y los antifibrinolíticos. Entre los nuevos productos biológicos emergentes, está el inhibidor de la calicreína: Lanadelumab, el primer y único producto biológico aprobado por la Agencia Europea de Medicina. Además, Lanadelumab no presenta eventos adversos graves o muerte, aún no disponible en el país</p>
<p>B: Calidad Moderada. Prevention of hereditary</p>	<p>Una preparación de C1-INH derivado del plasma, en presentación de inyección subcutánea, dió como resultado,</p>

angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor.	niveles funcionales de actividad de C1-INH, proporcionando una profilaxis efectiva para los episodios agudos o crisis de AEH, de momento dicha presentación subcutánea no está disponible en el país.
D: Calidad Muy Baja “Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema”.	Los andrógenos atenuados son efectivos en muchos casos, pero su uso está restringido debido a los efectos secundarios reportados por la bibliografía.
A: Calidad Alta- Systematic Review: Critical appraisal of androgen use in AEH.	Quince (15) estudios de Level of Evidence (LOE) 2 y múltiples estudios de LOE 4 proporcionaron datos sobre la eficacia del uso de andrógenos para profilaxis a largo plazo, confirmando un alto nivel de eficacia profiláctica y mostrando escasos resultados de una respuesta profiláctica deficiente.
A: Calidad Alta- Systematic Review: Critical appraisal of androgen use in AEH.	Los efectos adversos comunes del uso de andrógenos son: aumento de peso, irregularidades menstruales, virilización, cefaleas, mialgias, calambres, cambios de humor, elevaciones en el nivel de la creatina fosfoquinasa, alteración de los resultados de las pruebas de función hepática y del nivel de lípidos en suero. El riesgo de eventos adversos, a menudo se correlacionó con la dosis y/o duración del tratamiento. Los casos raros de adenomas hepáticos y carcinoma hepatocelular, asociados con el uso de andrógenos a largo plazo, a menudo, no mostraron cambios sustanciales en los resultados de las pruebas de función hepática.
D: Calidad Muy Baja “Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema”.	Hay menos evidencia de la eficacia del ácido tranexámico, sin embargo, el pequeño perfil de efectos secundarios hace que el ácido tranexámico sea una opción, para la profilaxis en niños.
D: Calidad Muy Baja “Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema”.	El C1-INH es beneficioso, pero en la actualidad requiere para su administración, un ajuste de dosis para una mejor eficacia, además, no se encuentra disponible en el Perú.

Recomendación 6

La profilaxis a largo plazo o de mantenimiento autoadministrada, debería considerarse la opción idónea para todos los pacientes con AEH; de momento los fármacos propuestos, por la revisión sistemática de la fuente y por esta GPC son: concentrado de C1-INH y Lanadelumab, que, al momento de la elaboración de la GPC, no se encuentran disponibles en el país. En el país, los únicos fármacos disponibles para uso profiláctico son: andrógenos (Danazol) para su uso en varones, y antifibrinolítico (Ácido tranexámico) para uso en niños y mujeres. En la terapia profiláctica a largo plazo, debería considerarse la frecuencia y la gravedad de los episodios agudos, para la elección idónea del fármaco a usar, dado que esto influirá en la calidad de vida de los pacientes.

(Débil a favor)

Profilaxis a corto plazo

Nivel de Evidencia	Evidencia
A: Calidad Alta. Revisión Sistemática-Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research.	La profilaxis a corto plazo se administra con el objetivo de prevenir los episodios agudos de AEH en pacientes que necesitan someterse a procedimientos invasivos, los cuales tienen el potencial de actuar como desencadenantes de las crisis y son los que se listan a continuación: la atención dental, la cirugía, los exámenes endoscópicos, la fibrobroncoscopia, el parto y otras situaciones estresantes. Sin embargo, no existen estudios que comprueben la eficacia de la profilaxis a corto plazo, en procedimientos altamente invasivos y de alto riesgo.
A: Calidad Alta. Revisión Sistemática-Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research.	Hay que tener en cuenta, que los episodios agudos o crisis de AEH pueden ocurrir, a pesar de haber indicado y brindado la profilaxis adecuada previa al procedimiento, por esta razón, el tratamiento específico debe estar siempre disponible, en caso se susciten episodios impredecibles. Los fármacos de elección para estos casos, es el concentrado de C1-INH, pero se puede usar cualquiera de los fármacos destinados para este fin y que se encuentre disponible.
A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	Tener en cuenta que, la profilaxis a corto plazo, también debe ser administrado previo a los procedimientos con potencial de generar impacto mecánico; los mismos que suelen manifestarse dentro de las primeras 48 horas: el 50% de los edemas se manifiestan en las primeras 10 horas y el 75% dentro de las 24 a 48 horas. Asimismo, después de una extracción dental sin profilaxis a corto plazo, el 33% suele desarrollar angioedema local.

Recomendación 7

La profilaxis a corto plazo debería considerarse, para todos los pacientes que serán sometidos a algún procedimiento que sea desencadenante de estrés, con particular énfasis en procedimientos asociados a impactos mecánicos en el tracto aéreo y digestivo.

El fármaco indicado es C1-INH, de no encontrarse disponible, se sugiere usar otras alternativas terapéuticas (Ácido Tranexámico o Danazol) y tener a mano, un producto específico para el manejo de episodios agudos o crisis de AEH que suelen ser impredecibles.

(Débil a favor)

Episodio agudos o crisis de AEH

Nivel de Evidencia	Evidencia
A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	Los medicamentos de elección para episodios agudos o crisis de AEH, son: el concentrado de C1-INH y el C1-INH recombinante, que, al no estar disponibles en el país, se sugiere utilizar las alternativas: Inhibidor de la calicreína (Ecallantide) o Antagonista del receptor 2 de bradicinina (Acetato de Icatibant).

<p>D: Calidad Muy Baja “Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus”.</p>	<p>El concentrado y el recombinante de C1-INH son beneficiosos, pero requieren de administración por vía parenteral, por lo cual, pueden necesitar un reajuste de la dosis, para lograr una máxima eficacia. Aún no se encuentran disponibles en el Perú.</p>
<p>D: Calidad Muy Baja “Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus”.</p>	<p>El tratamiento para el episodio agudo o crisis de AEH, debido a la deficiencia de C1-INH, está disponible hace más de 10 años y ha mejorado notablemente la calidad de vida de los pacientes. Se observa que mantiene una buena respuesta terapéutica, en el tratamiento a repetición, además, el efecto se mantiene y no decrece con el pasar del tiempo.</p>
<p>D: Calidad Muy Baja “Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus”.</p>	<p>C1-INH recombinante se asoció a anafilaxia en un sólo voluntario alérgico a los conejos, no se ha reportado anafilaxia en aquellos pacientes que no son alérgicos; a pesar de que en algunos de ellos presentaban sensibilización IgE mediada a las proteínas de leche de conejo. Los estudios han demostrado, que todas las terapias son bien toleradas y presentan bajo riesgo de eventos adversos graves durante su administración; siempre que se sigan, las indicaciones señaladas por cada laboratorio.</p>
<p>D: Calidad Muy Baja “Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus”.</p>	<p>El Acetato de Icatibant, está asociado con una alta incidencia de reacción a nivel local, pero no se observa la presencia de efectos adversos sistémicos.</p>
<p>A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.</p>	<p>Ecallantide, al ser un fármaco que actúa como inhibidor potente de la calicreína, debe ser empleado para el manejo de episodios agudos o crisis de angioedema mediado por bradicinina; registra más estudios y experiencia en AEH tipo I y II, no debe ser usado en pacientes menores de 12 años, además, se debe considerar su uso, sólo en establecimientos de salud con capacidad de manejar un cuadro de anafilaxia, dado que el 3% de pacientes ha presentado episodios de reacciones anafilactoides, por ello debe administrarse, bajo estricta supervisión por profesionales de la salud.</p>

Recomendación 8

Los medicamentos recomendados para episodios agudos o crisis son: el C1-INH (Concentrado o recombinante), el Inhibidor de la Calicreína y el Antagonista del Receptor de Bradicinina B2:

- Concentrado de C1-INH (No disponible actualmente)
- C1-INH recombinante (No disponible actualmente)
- Ecallantide (Disponible)
- Acetato de Icatibant (No disponible actualmente)

(Débil a favor)

Recomendación 9

El manejo oportuno y la medicación específica para tratar el Episodio Agudo, es esencial para garantizar una respuesta efectiva. Sin embargo, se justifica el uso de un antifibrinolítico como el ácido tranexámico o un andrógeno como el danazol, que sólo proveen efectos mínimos y no garantizan un adecuado control, por ser las únicas opciones terapéuticas además de Ecallantide (exclusivo para AEH tipo I y II) disponibles en el país, puesto que aún no se cuenta con el concentrado o recombinante de C1-INH y Acetato de Icatibant.

(Débil a favor)

Gestantes con AEH

Nivel de Evidencia	Evidencia
A: Calidad Alta-Systematic Review: Experience with intravenous plasma-derived C1-Inhibitor in pregnant women with AEH.	Las pautas de consenso recomiendan el concentrado de C1-INH derivado del plasma, como tratamiento de primera línea en mujeres embarazadas con AEH, en dosis que iban de 500 a 3000 UI. Las infusiones se administraron, durante los tres trimestres y con mayor frecuencia en el tercer trimestre; obteniendo resultados favorables tanto para la madre como para el feto.
A: Calidad Alta-The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.	Aunque el trauma mecánico y el estrés son conocidos desencadenantes de los episodios agudos de AEH, pocas mujeres en labor de parto y durante el parto, han desarrollado crisis durante el proceso de parto natural no complicado o no instrumentado. Sin embargo, se observa una relación entre la aparición de crisis en el parto, cuando la paciente ha presentado episodios agudos en el tercer trimestre.
D: Calidad Muy Baja - "Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema".	El aumento de los niveles de estrógenos durante el embarazo, pueden exacerbar las crisis de AEH... El uso de concentrado C1-INH derivado del plasma, no registra efectos adversos en la madre y el feto.

Recomendación 10

Se sugiere el uso de concentrado de C1-INH derivado del plasma, en mujeres con AEH durante el embarazo, dado que tiene un perfil de seguridad elevado, que respalda su uso como tratamiento de primera línea en la gestación y considerar el parto vaginal, dado que la cesárea y el parto instrumentado, pueden desencadenar un episodio agudo de AEH, a la fecha de la publicación no disponible en el país.

(Débil a favor)

Menores de 12 años con AEH

Nivel de Evidencia	Evidencia
<p>A: Calidad Alta-Systematic Review “Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients”</p>	<p>El tratamiento del AEH en pacientes pediátricos, puede ser particularmente desafiante, dada la falta general, de medicamentos aprobados para niños pequeños con AEH. Varias terapias nuevas han estado disponibles durante los últimos años, pero casi ninguna, está indicada oficialmente para su uso en niños menores de 12 años.</p>
<p>A: Calidad Alta-Systematic Review “Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients”</p>	<p>El concentrado de C1-INH derivado del plasma y C1-INH recombinante, están aprobados en la Unión Europea, para el tratamiento a demanda de AEH en pacientes de todas las edades, incluidos niños ≤ 12 años de edad. En los Estados Unidos, el concentrado de C1-INH está aprobado para el tratamiento a demanda en pacientes de ≥ 12 años, sin embargo, la experiencia de la Unión Europea, con su uso en niños durante más de 20 años, sugiere que el concentrado de C1-INH (No disponible en el país), se puede usar de manera segura en este grupo de edad, de 8 a 12 años. Además, se dosifica por peso, lo cual lo hace útil para éste grupo etario.</p>
<p>A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema- The 2017 revision and update.</p>	<p>Los andrógenos como el Danazol, suelen presentar múltiples efectos secundarios (virilización, desordenes menstruales e incluso amenorrea, hirsutismo, aumento de peso, cefalea, mialgia, depresión y acné), además de interferir, con el crecimiento y el proceso de maduración; por otro lado, de ser indicados como una opción terapéutica de profilaxis a largo plazo, requieren de una vigilancia imperativa, además, se debería monitorear al paciente, con exámenes de laboratorio en sangre y orina por lo menos cada 06 meses y una (01) ecografía hepática al año, para garantizar su seguridad.</p>
<p>D: Calidad Muy Baja “Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema”.</p>	<p>El ácido tranexámico, es la opción a considerar para la profilaxis a corto plazo en niños, siempre que no esté disponible en el lugar de uso, el medicamento de primera línea (concentrado de C1-INH).</p>

Recomendación 11

Se sugiere el uso de concentrado de C1-INH derivado del plasma, en pacientes pediátricos con

AEH tanto para episodios agudos como para profilaxis a largo y corto plazo, porque es segura y se puede dosificar por peso. En episodio agudos cuando no esté disponible C1-INH concentrado o recombinante o Acetato de Icatibant, se puede utilizar Ácido Tranexámico.

(Débil a favor)

6. Pregunta Clínica: *¿Cuáles son las principales complicaciones que presentan los pacientes con AEH durante los episodios agudos o crisis?*

Nivel de Evidencia	Evidencia
<p>A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema- The 2017 revision and update.</p>	<p>Entre las principales complicaciones documentadas se encuentran las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Los episodios agudos o crisis que afectan la vía aérea superior pueden resultar en asfixia. ▪ Los episodios agudos o crisis que afectan la mucosa gastrointestinal son intensamente dolorosos y causan incapacidad temporal. ▪ Los episodios agudos o crisis que afectan los miembros inferiores o superiores, particularmente en las zonas más distales, a repetición, podrían resultar en un deterioro de la función y generar incapacidad temporal. ▪ Hay riesgo de que el primer episodio agudo o crisis de AEH pueda afectar las vías aéreas y ser fatal; esto, debido al riesgo de sofocación que genera la inflamación progresiva que se presenta en la vía aérea superior, más aún, si el paciente durante la crisis se autoadministra la medicación no específica y además, no acude a la emergencia de un establecimiento de salud.

Recomendación 12

El episodio agudo laríngeo es la complicación más severa, se considera una emergencia médica prioridad I, debido al curso clínico del AEH, que suele ser impredecible y con un alto potencial de mortalidad asociada, por ello, se debe intervenir rápidamente brindando el soporte necesario y la medicación específica.

(Fuerte a favor)

Recomendación 13

En pacientes pediátricos, se sugiere extremar cuidados, dado que, al tener un menor diámetro en las vías aéreas, la asfixia puede sobrevenir en forma abrupta y complicar el proceso de intubación.

(Fuerte a favor)

d) Monitoreo y Seguimiento del Paciente

7. Pregunta Clínica: *¿Cómo debería ser el seguimiento del paciente con AEH?*

Nivel de Evidencia	Evidencia
--------------------	-----------

<p>A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema- The 2017 revision and update.</p>	<p>La bibliografía señala, que los países que cuentan con opciones terapéuticas disponibles para la autoadministración del tratamiento profiláctico; logran controlar y espaciar en forma más efectiva la aparición de los episodios agudos o crisis en los pacientes con AEH; lo cual sumado, a un seguimiento y monitoreo con el médico tratante, por lo menos una (01) vez al año, para garantizar un adecuado control de la enfermedad.</p>
<p>Recomendación 14</p>	
<p>En pacientes con medicación profiláctica, debería realizarse el seguimiento y monitoreo médico, mínimo una (01) vez al año. Además, se debería entrenar a los pacientes, en la autoadministración de medicamentos para la profilaxis de los episodios agudos o crisis, considerando los fármacos disponibles en el lugar de uso.</p> <p>(Fuerte a favor)</p>	

8. Pregunta Clínica: ¿Cuál es el pronóstico del paciente con AEH?

Nivel de Evidencia	Evidencia
<p>B: Calidad Moderada- Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis.</p>	<p>El AEH, es una enfermedad poco conocida y sub-diagnosticada, por ello, los pacientes no son tratados en forma específica, situación que eleva la tasa de mortalidad por asfixia entre un 25% y 40%, debido a la probabilidad de sufrir un episodio agudo de angioedema laríngeo, que no responda al tratamiento convencional. El angioedema intestinal, es otra presentación importante, que eleva la morbilidad de esta patología, esto debido al periodo extenso entre la presentación de los síntomas, el diagnóstico y el acceso al tratamiento específico; por eso es importante señalar, que la recurrencia de los episodios agudos, afectan la calidad de vida de los pacientes y la de sus familiares. Estos pacientes, suelen visitar en promedio 4.4 médicos, antes de ser diagnosticados correctamente y el 65% son sub-diagnosticados o simplemente ignorados.</p>
<p>A: Calidad Alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema- The 2017 revision and update.</p>	<p>El AEH Tipo I y II, pueden ser potencialmente mortales y su pronóstico va depender de muchas variables como son: el diagnóstico temprano y oportuno, la dificultad para acceder a un tratamiento adecuado o específico, el estar informado respecto de los factores estresantes y desencadenantes de los episodios agudos y contar con entrenamiento para la autoadministración del tratamiento durante la crisis; sin duda, son características que marcan la diferencia entre la vida y la muerte, ya que sin la terapia adecuada, el primer episodio agudo o crisis de AEH podría afectar las vía aérea y llegar a ser mortal.</p>
<p>Buena Práctica: Definition, aims, and implementation of GA2LEN/HAEi Angioedema Centers of</p>	<p>Para mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con AEH, la Red Europea Global de Alergia y Asma, y HAE-International (HAEi), organismo global para los grupos de pacientes con AEH del mundo, han lanzado su programa conjunto ACARE: Centro de Referencia y Excelencia de Angioedema, que contempla la</p>

Reference and Excellence	creación de Centros de Excelencia para el Diagnóstico, Manejo e Investigación del AEH, proponiendo que los pacientes con AEH o sospechosos clínicos, puedan acceder a una atención sanitaria estandarizada, que cumpla con los criterios señalados en las Guías Internacionales, aprobadas por la organización, a fin de garantizar la calidad y seguridad en el manejo.
Recomendación 15	
<p>Mejorar el pronóstico de los pacientes con AEH va depender de muchas variables:</p> <p>Paciente: Se sugiere mantener a los pacientes informados respecto de cómo identificar cuales son los factores estresantes y desencadenantes de los episodio agudos; como contribuye el paciente a prevenirlos con un adecuado entrenamiento en el uso de medicamentos para profilaxis a corto y largo plazo y a través del monitoreo y seguimiento médico por el especialista.</p> <p>Institucional: Centros de Referencia y Establecimientos de Salud que cuenten con profesionales entrenados en el diagnóstico y manejo del AEH, Centros de Referencia y Establecimientos de Salud que cuenten con diversas opciones terapéuticas específicas para el manejo de las crisis y la profilaxis a corto y largo plazo.</p> <p>(Fuerte a favor)</p>	

REFERENCIAS

- José Luis Aguayo-Albasini et al. GRADE System: Classification of quality of evidence and strength of recommendation. *Cir. Esp.* 2014;92(2): 82-88. DOI: 10.1016/j.cireng.2013.08.002.
- Duffey H, Firszt R. Management of acute attacks of hereditary angioedema: role of ecallantide. *J Blood Med.* 2015;6: 115-123. <https://doi.org/10.2147/JBM.S66825>.
- Giavina-Bianchi P, Arruda LK et al. Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73:e310. doi:10.6061/clinics/2018/e310.
- Emel Aygören-Pürsün, Markus Magerl et al. Epidemiology of bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2018) 13:73 <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0815-5>.
- Henri Li H, Riedl Marc et al. Update on the use of C1-Esterase Inhibitor Replacement therapy in the acute and prophylactic treatment hereditary angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*; 56(2):207-218,2019 Apr. MEDLINE | ID: mdl-29909591.

- Bygum, Anette; Busse, Paula et al. Disease Severity, Activity, Impact, and Control and How to Assess Them in Patients with Hereditary Angioedema. Journal Article Review: *Frontiers in medicine*; 2017; vol. 4 ;p.212.PubMedID: 29255709
- Longhurst, Hilary. Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus. Journal Article Review: *Frontiers in medicine*; 2017; vol. 4 ; p. 245. PubMed ID: 29594115.
- Fox, James; Vegh, Arthur B et al. Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema. *Allergy and asthma proceedings*; May 2017; vol. 38 (no. 3); p. 216-221. PubMedID: 28441992
- Longhurst, Hilary; Zinser, Emily. Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema. *Immunology and allergy clinics of North America*; Aug 2017; vol. 37 (no. 3); p. 557-570. PubMedID: 28687109.
- Bouillet L, Defendi F et al. Guide de Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK. *Presse Med.* 2019 Jan;48 (1 Pt 1):55-62. doi: 10.1016/j.lpm.2018.06.015. Epub 2018 Nov 8. PMID:30416009 DOI: 10.1016/j.lpm.2018.06.015.
- Zanichelli, A; Mansi, M et al. Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergy*; 70(12): 1553-8, 2015 Dec. MEDLINE | ID: mdl-26304015.
- M. Maurer; M. Magerl et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Wiley Allergy*. 2018; 73:1575–1596.
- Banerji A, Busse et al. Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis. *New England journal of medicine*, 2017, 376(8), 717-728 | added to CENTRAL: 31 March 2017 | 2017 Issue 3.
- Longhurst H, Cicardi M et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *New England journal of medicine*, 2017, 376(12), 1131-1140 | added to CENTRAL: 31 May 2017 | 2017 Issue 5.
- Stefania Nicola, Giovanni Rolla et al. Breakthroughs in hereditary angioedema management: a systematic review of approved drugs and those under research. *Drugs in Context* 2019; 8: 212605. DOI: 10.7573/dic.212605 . ISSN: 1740-4398.

- Stephen Betschel, Ernie Avilla et al. Development of the hereditary angioedema rapid triage tool. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, Vol 8, Issue 1, January 2020, Pages: 310-317.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.05.056>
- Brooks JP, Radojicic C et al. Experience with intravenous plasma-derived C1-Inhibitor in pregnant women with hereditary angioedema: A Systematic Literature Review. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. In practice, available online 3 april 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.009>
- Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a Systematic review. *Journal Annals of Allergy, asthma and Immunology*. 2015 Apr;114(4):281-288.e7. doi: 10.1016/j.anai.2015.01.003. Epub 2015 Feb 21.
- Craig T J, Scheneider LC et al. Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients: a Systematic review. *Pediatric Allergy and Immunology/ Volume 26, Issue 6, 2015*. <https://doi.org/10.1111/pai.12425>.
- Maurer et al. Definition, aims, and implementation of Galen2/HAEi Angioedema Centers of Reference and Excellence. *Allergy*. 2020;00:1–9. DOI: 10.1111/all.14293.
- Teresa Caballero M, Rosario Cabañas M. *Angioedema*. 1º Ed. España. Comunicación y Ediciones Sanitarias, S.L; 2016. p. 11-12.